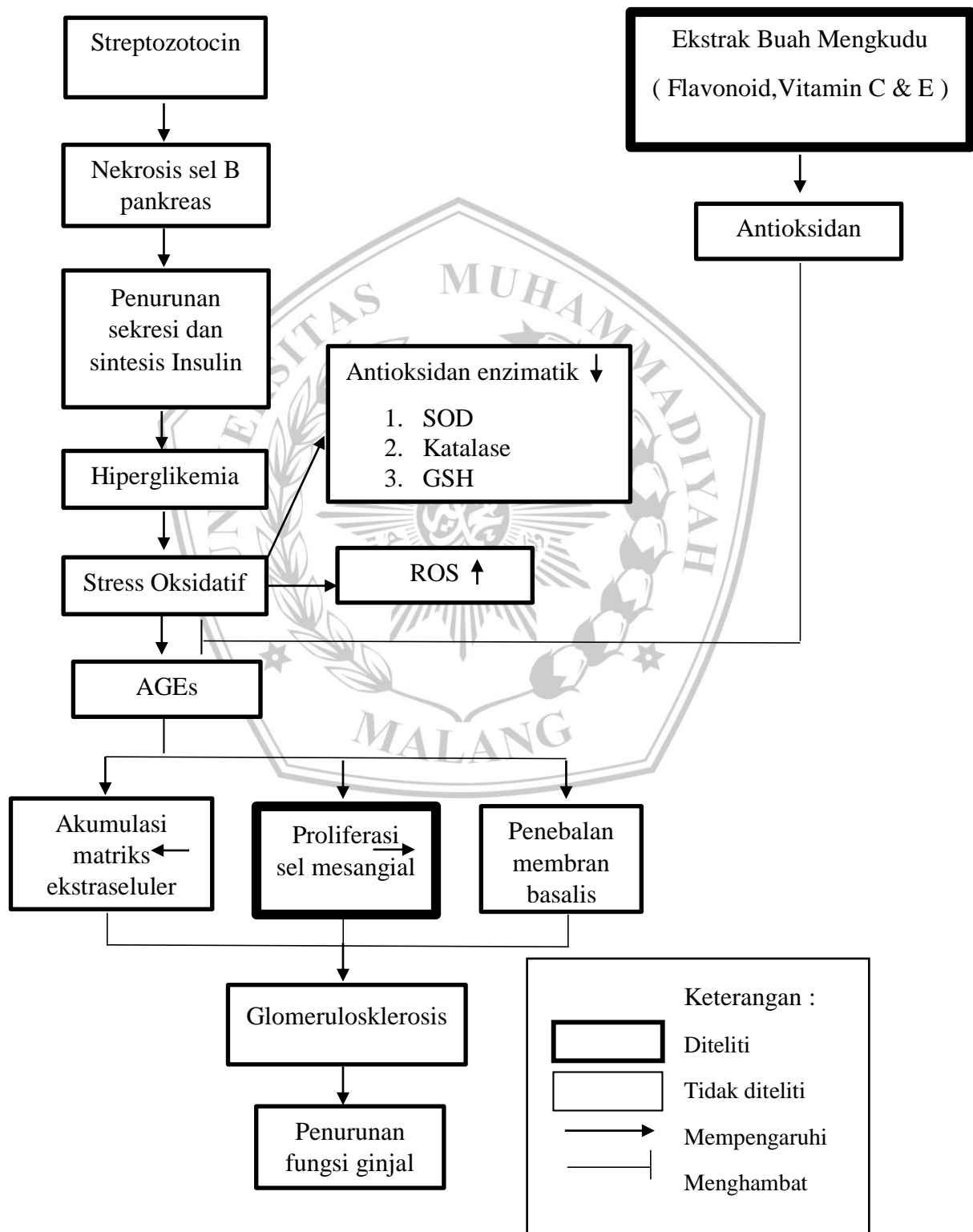


BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep



Streptozotocin (STZ) dapat untuk menginduksi DM tipe 1 maupun DM tipe 2 pada hewan uji karena efek toksik pada sel beta pankreas (Punithavathi, et al., 2008). STZ dapat menimbulkan efek toksik dengan cara menembus sel β pankreas melalui transporter glukosa GLUT 2. Setelah menembus sel pankreas, terjadi alkilasi DNA melalui peningkatan aktivitas guanilil siklase dan pembentukan cGMP oleh STZ melalui gugus nitrosourea yang mengakibatkan kerusakan pada sel β pankreas (Firdaus, et al., 2016). STZ juga akan menghambat siklus Krebs dan menurunkan konsumsi oksigen mitokondria mengakibatkan produksi ATP yang terbatas dan terjadi pengurangan secara drastis nukleotida sel β pankreas yang akhirnya akan menghambat sekresi dan sintesis insulin. Insulin yang tidak dapat bekerja secara optimal menyebabkan peningkatan glukosa darah atau hiperglikemia. Keadaan hiperglikemi secara langsung akan menyebabkan peningkatan produksi ROS dan penurunan antioksidan enzimatik seperti SOD, katalase, GSH-PX yang mencegah pembentukan radikal bebas baru, atau mengubah radikal bebas yang telah terbentuk menjadi molekul yang kurang reaktif (Mustofa, 2015). Ketidakseimbangan antara ROS dan pertahanan antioksidan menyebabkan stres oksidatif (Puspitasari, et al., 2016). ROS meliputi Radikal bebas yaitu superoksida, hidroksil, peroksil, hidroperoksil (Mustofa, 2015). Hiperglikemia juga akan menyebabkan glikasi non enzimatik asam amino dan protein sehingga terbentuk advanced glycation end products (AGEs). Pembentukan AGEs menyebabkan penebalan membran basalis glomerulus dan

fibrosis tubulointerstitial sehingga terjadi sklerosis ginjal (Hendromartono, 2009). Perubahan ini awalnya adalah hipertrofi glomerular dan renal. Kemudian, diikuti dengan peningkatan ketebalan membrana basalis glomerular, ekspansi mesangial dengan akumulasi protein matriks ekstraselular seperti kolagen, fibronektin dan laminin disertai proliferasi sel mesangial intraglomerular. Proliferasi sel mesangial akan menyebabkan pelepasan berbagai faktor pertumbuhan seperti TGF- β (*Tumor Growth Factor- β*), PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*), CTGF (*Connective Tissue Growth Factor*), bFGF (*basic Fibroblast Growth Factor*) dan berbagai sitokin seperti IL-1, TNF- α , komplemen. Pelepasan faktor pertumbuhan dan sitokin ini akan menyebabkan akumulasi protein matriks ekstraseluler dan penebalan membran basalis (Sulistyoningrum, 2014).

Terjadinya glomerulosklerosis mengakibatkan ginjal tidak dapat bekerja sesuai fungsinya, karena jaringan sklerosis ini akan menekan kapiler yang pada keadaan normal kapiler ini berfungsi untuk filtrasi darah menjadi urin sehingga dapat menyebabkan laju fitrasinya sangat menurun (Sulistyoningrum, 2014). Untuk meredam kerusakan oksidatif akibat hiperglikemi tersebut diperlukan antioksidan. Buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) memiliki aktivitas antioksidan dengan kandungan flavonoid dan senyawa fenoliknya (Rao & Subramanian, 2009). Kandungan komponen bioaktif pada flavonoid terbanyak adalah catechin, rutin, quercetin, dan kaempferol (Nutriens, 2017). Selain itu, *Morinda citrifolia* juga mengandung antioksidan non enzimatis seperti vitamin C, asam askorbat dan vitamin E (Nutriens, 2017). Antioksidan ini dapat berguna melalui penekanan dan meminimalisasi pembentukan AGEs, menghalangi

interaksi AGEs-RAGE. Mekanisme meminimalkan pembentukan AGEs tidak terlepas dari peran vitamin C pada jalur poliol sorbitol (aldose reduktase) (Tritisari, et al., 2017).

3.2 Hipotesis

Pemberian ekstrak mengkudu (*Morinda citrifolia linn*) berpengaruh terhadap jumlah sel mesangial glomerulus pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus strain wistar*) setelah diinduksi streptozotocin.

